

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

氏 名 村 山 司

論 文 題 目

(*o*-アミノフェニル) プロピオレートの *syn* 付
加・ラクタム環化反応を鍵とする新規 2-キノ
ロン合成法の開発

論文審査担当者

主 査	名古屋大学教授	山 本	芳 彦
委 員	名古屋大学特任教授	福 山	透
委 員	名古屋大学教授	北 村	雅 人
委 員	名古屋大学准教授	横 島	聡
委 員	名古屋大学講師	澁 谷	正 俊

論文審査の結果の要旨

村山司君の論文「(o-アミノフェニル)プロピオレートの *syn* 付加・ラクタム環化反応を鍵とする新規 2-キノロン合成法の開発」は、アミノ基が適切に保護された(o-アミノフェニル)プロピオレートを汎用性の高い合成ブロックとして活用し、天然物や医薬品に広く含まれる 2-キノロン骨格を効率的に構築する新規プロセスの開発について述べている。プロピオレートに対する *syn* 付加と、引き続き脱保護によりラクタム環化を進行させ、これまで合成の困難であった種々の誘導体を得ることに成功している。本論文は 5 章から成っている。

1 章は序論であり、本研究の背景として 3 位および 4 位の置換された 2-キノロンの有用性と、これまでの主な合成手法を概観し、本研究の目的と意義を述べている。

2 章では、アミノ基が保護された(o-アミノフェニル)プロピオレートの新規合成法の開発と、3, 4-縮環 2-キノロンの合成への応用について述べている。アミノ基を適切に保護することで、二酸化炭素を C1 炭素源とする(o-アミノフェニル)(トリメチルシリル)アセチレンのカルボキシル化反応が選択的に進行することを見出し、(o-アミノフェニル)プロピオレートが効率的に合成できることを述べている。さらに、同プロピオレートの環化付加反応、および、引き続き脱保護・ラクタム形成を検討し、縮環 2-キノロンの合成を達成した結果について述べ、特に、ジコバルト錯体を経由する Pauson-Khand 反応を活用することにより、通常合成の困難なシクロペンテノンの縮環した誘導体が得られることを示している。

3 章では、2 章に記述された手法を発展させ、アミノ基が異なる二つの保護基でオルソゴナルに保護された(o-アミノフェニル)プロピオレートを新たに設計・合成し、安価な酢酸銅を触媒として用いるヒドロアリアル化反応に応用した結果について述べている。反応条件を精査し、3, 3-プロパンジオールで保護されたアリアルボロン酸エステルを用いることで、効率的ヒドロアリアル化が進行することを確認し、ヒドロアリアル化と脱保護・ラクタム形成を同一反応容器内で連続的に行う手法を開発し、4 位に種々のアリアル基を有する 2-キノロンの取得に成功している。また、同手法による生理活性物質の合成も記述されている。

4 章では、キノロン骨格のベンゼン環上に複数のメトキシ基を有する誘導体

が、生理活性化合物や天然物に見出されることに着目し、3章に記述された4-アリール-2-キノロンの新規合成法を展開した結果について述べている。特に、アミロイドβ原線維発生阻害活性を有する5,6,7-トリメトキシ-4-(4-フルオロフェニル)-2-キノロンの合成を達成する際に見出された知見に基づき、3位選択的ヨウ素化し、その炭素-ヨウ素結合を足掛かりとする各種交差カップリング反応を行うことで、多様な誘導体が合成できることを示している。この3位置換基導入法に加え、4位アリール基と窒素上アリールメチル基を種々導入する分岐型合成法を提案している。

5章では、以上で得られた知見を総合して、本論文を総括している。

以上のように、本論文は、(o-アミノフェニル)プロピオレートを汎用性の高い合成ブロックとして、その *syn* 付加反応と引き続く脱保護によりラクタム環を形成させ、有用な2-キノロン類の効率的合成を達成する実用的合成プロセスに関する研究成果をまとめており、学術上、創薬科学上寄与するところが大きい。よって本論文提出者である村山司君は博士(創薬科学)の学位を受けるに十分な資格があるものと判定した。